# DIE ROLLE DES ZYKLISCHEN ADENOSIN–3', 5'–MONOPHOSPHAT IN DER FRÜHPHASE DES CHLORPIKRIN–LUNGENÖDEMS

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Rolf STAFFELDT
aus Düsseldorf

Bonn 1979

# DIE ROLLE DES ZYKLISCHEN ADENOSIN–3', 5'–MONOPHOSPHAT IN DER FRÜHPHASE DES CHLORPIKRIN–LUNGENÖDEMS

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Rolf STAFFELDT
aus Düsseldorf

Bonn 1979

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. K. Mörsdorf
2. Gutachter: Priv.Doz. Dr. med. H. Vetter

Aus dem Pharmakologischen Institut
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. R. Domenjoz

Druck: Dissertationsdruck M. Wehle
5305 Witterschlick Hauptstr. 240

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meiner Frau

# I N H A L T S V E R Z E I C H N I S


| | Seite |
|---|---|
| EINLEITUNG | 7 |
| METHODIK | 1o |
| Versuchsschema<br>Versuchsgruppen | |
| ERGEBNISSE | 13 |
| 1. Kontrollversuche<br>2. Versuche mit den cAMP-Spiegel erhöhenden Substanzen<br>3. Versuche mit Dexamethason-21-(O)-phosphat | |
| DISKUSSION | 16 |
| ZUSAMMENFASSUNG | 22 |
| TABELLEN | 23 |
| ABBILDUNGEN | 35 |
| LITERATURVERZEICHNIS | 46 |

## EINLEITUNG

Toxische Lungenödeme infolge Inhalation von Reizgasen kommen im Bereich der Industrie relativ häufig vor (63). Ausgehend von den Arbeiten von PRASAD (49) und HENSCHLER et al. (3o, 31) wird in den letzten Jahren in zunehmendem Maße die frühzeitige Einleitung einer hochdosierten inhalativen und parenteralen Glukokortikoid-Intensivtherapie als Methode der Wahl angesehen, wie sie 1968 erstmals vorgeschlagen (25) und seither systematisch bei weit über hundert Zinknebelvergiftungen erfolgreich durchgeführt wurde (26, 27). Eine Übersicht über die hochdosierte Steroidtherapie toxischer Lungenschäden wird in Therapiewoche 25, 5821 - 5942 (1975) gegeben. Dabei kommt der frühzeitigen Steroidinhalation, deren Wirksamkeit außer bei Zinknebelvergiftungen inzwischen sowohl im Tierversuch für Nitrose Gase und Phosgen (6, 67) als auch bei einer kürzlich aufgetretenen Massenvergiftung mit Nitrose Gasen (1o) bestätigt wurde, besondere Bedeutung zu (8, 51).

Bei verspätetem Beginn verliert die Steroidtherapie jedoch ihre Wirksamkeit weitgehend. Für solche Fälle muß daher nach einer anderen Lösung gesucht werden, zumal das therapeutische Vorgehen mit Ausnahme der Druckbeatmung (13) in den letzten Jahren rein empirisch nicht mehr verbessert werden konnte (29). Hierzu scheint vor allem eine bessere Kenntnis der an der Entwicklung des toxischen Lungenödems beteiligten biochemischen Vorgänge notwendig.

Aus zahlreichen histologischen Untersuchungen ist bekannt, daß das Lungenödem letzten Endes Folge eines Undichtwerdens kleiner Lungengefäße ist, wovon - je nach Art der Noxe - die Kapillaren, die Venolen oder auch beide gleichzeitig betroffen sein können (s.z.B. 5, 62). Dieser Mechanismus scheint jedoch in der Frühphase der Lungenödem-Entwicklung noch keine Rolle zu spielen, da die ultrastrukturellen Veränderungen in diesem Stadium neben beginnendem interstitiellen Ödem vor allem durch grobblasige Zellschwellung (Vakuolisierung) mit Auflösung der Zytoplasmastruktur sowie durch Mitochondrienschwellung gekennzeichnet sind. Von dieser initialen Zellschwellung, die keineswegs auf eine erhöhte Membranpermeabilität für Wasser hinweist, werden je nach Art und Hauptangriffsort der Noxe vorwiegend die Endothelzellen oder die Alveolardeckzellen betroffen (4, 7, 16, 33, 41). Während Ozon offenbar

vorwiegend an der Endothelzelle angreift (4), fanden DILLER et al. (16) in der Frühphase der Phosgenvergiftung des Hundes einen leichten Hydrops der Alveolardeckzellen bei noch intakten Endothelzellen, sowie erste Anzeichen einer ödematösen Durchtränkung des Interstitiums, der nicht immer Zellwandrupturen zuzuordnen waren und die stellenweise auch mit einem Hydrops der interstitiellen Zellen einherging.

Aus diesen histologischen Befunden haben wir geschlossen, daß die primäre Ursache des Lungenödems - bezogen auf den Ablauf der Vorgänge in der einzelnen Zelle - zumindest teilweise in einer verminderten Membranpermeabilität für Wasser zu suchen sein muß, die über eine Phase erhöhter Membranpermeabilität erst sekundär zu echten Membrandurchbrüchen im Bereich der Endothelzellen und damit zum klinischen Bild des alveolären, hämorrhagischen Lungenödems führt.

Bei dem Versuch, die dieser entscheidenden Frühphase des Lungenödems zugrunde liegenden biochemischen Mechanismen wenigstens teilweise zu erfassen, kamen uns eine Reihe von neueren Erkenntnissen zu Hilfe, die bisher im Zusammenhang mit dem toxischen Lungenödem kaum beachtet wurden. So ist z.B. bekannt, daß die ungesättigten Fettsäuren der Membranlipide in der hydrophoben Mittelzone der Membran gegenüber einer möglichen Schädigung durch freie Radikale besonders empfindlich sind (15). Alle pulmonalen Reizgase sind nicht nur stark lipophil, sondern zugleich auch gute Radikalbildner. Sie verursachen daher mit Sicherheit - ebenso wie $NO_2$, Ozon, Hämkomplexe aus Blutextravasaten oder Cytochrome aus frei werdenden Elektronen-Transportketten - in den Membranlipiden eine Vielzahl von Radikalreaktionen, die sich durch die dabei entstehenden Fettsäureradikale auch kettenartig fortsetzen können. Solche unphysiologisch gesteigerten Peroxidationsprozesse führen zwangsläufig zu Beeinträchtigung des "fluid state" der Membran und damit der Membranfunktion (37) und können durch die im Gewebe vorhandenen hydrophoben Antioxidantien, z.B. Tocopherol, nicht verhindert werden (15). Sie müssen außerdem - ähnlich wie auch andere chemische Reaktionen im Bereich der Membranlipide - einen negativen Einfluß auf die Aktivität von Enzymen haben, die an der Membraninnenseite liegen und durch Transmitter über Rezeptoren an der Membranaußenseite stimuliert werden. Ein Enzym, für das diese Bedingung zutrifft, ist z.B. die Adenylcyclase, die aus ATP zyklisches Adenosin-3',5'-monophosphat (cAMP) bildet. Entsprechend unserer Annahme wird die Stimulierung der Adenylcyclase durch Transmitter

auch tatsächlich von Substanzen blockiert, die mit den Membranphospholipiden reagieren, z.B. durch das Lipopolysaccharid Endotoxin (17).

Da cAMP die Permeabilität der Zellmembran für Wasser nach zahlreichen Untersuchungen an unterschiedlichen Modellen erhöht (2, 18, 2o, 43, 52, 64, 65) und der cAMP-Gehalt in entzündetem Gewebe signifikant vermindert ist (56, 66), stellt sich die Frage nach der Bedeutung des Adenylcyclase-Systems für die Entstehung toxischer Lungenödeme. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, diese Frage zu untersuchen, wobei der Schwerpunkt auf Ödemhemmung und nicht auf Überlebensrate oder Verlängerung der Überlebenszeit gelegt wurde.

METHODIK

Die Untersuchungen wurden an männlichen Kaninchen der Rasse Neuseeländer Albino im mittleren Gewicht von 2,59 ± o,6 kg durchgeführt, die Altromin(R) und Wasser ad libitum erhielten. Als Narkosemittel wurde Urethan verwendet, das 3o min vor Präparation in einer Dosis von 1 g/kg (25%ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung) in eine Ohrrandvene appliziert wurde. Zu Kontrollzwecken erhielt eine Gruppe anstelle von Urethan 3o mg/kg Pentobarbital (Nembutal(R)) als 1,5%ige Lösung. Die Präparation bestand in Einlegen einer Trachealkanüle, Anschluß eines Statham-Elementes an die A.carotis communis sowie in Einbinden eines Polyäthylenkatheters in die V.jugularis.

Die Versuche wurden 3o min nach Anschluß der Tiere an das Registriergerät (Physioscript EE 12 der Fa. Schwarzer) bei stabilem Kreislauf und normaler Atemfrequenz begonnen. Registriert wurden: Blutdruck mittels Statham-Druckwandler, Pulsfrequenz mit Hilfe eines Integrators, getriggert durch die R-Zacke des EKG's, sowie die Atmung pneumotachographisch unter Mitschreibung des Integrals.

Die Vergiftung erfolgte intravenös mit 24 mg/kg Chlorpikrin mittels Infusionspumpe innerhalb von 3,5 min (Gesamtdosis in 1o ml einer Gebrauchslösung von einem Teil Chlorpikrin-Äthanol und 4 Teilen physiologischer Kochsalzlösung) bei narkotisierten Tieren in den Jugulariskatheter und bei wachen Tieren in eine Ohrrandvene. Alle Pharmaka wurden intravenös durch den Jugulariskatheter verabreicht. Die Behandlung wurde jeweils 4 min nach Beginn der Chlorpikrininfusion eingeleitet.

Im einzelnen wurde die Wirkung folgender Pharmaka untersucht:

$N^6$-2'-O-Dibutyryl-adenosin-3':5'-monophosphat, cyclisch (DbcAMP)

In dieser Gruppe wurden wegen der einheitlichen Ergebnisse 6 Versuche mit unterschiedlicher Dosierung zusammengefaßt. Die Behandlung dieser Tiere erfolgte jeweils mit initialer intravenöser Injektion (3o-6o sec) und anschließender kontinuierlicher Infusion bis zum Versuchsende in folgenden steigenden Dosierungen: 1o/o,1; 2o/o,1; 2o/o,5; 6o/o,5 5/1,o mg/kg bzw.

mg/kg/min. Die kontinuierliche Infusion erfolgte, um eine Dauersubstitution zu gewährleisten. Letztere hielten wir für erforderlich, weil aufgrund der Untersuchungen von CONSTANTOPOULOS et al. (12) an der Membran-Adenylcyclase von polymorphkernigen Leukozyten und Blutplättchen nicht ausgeschlossen werden konnte, daß hohe Einzeldosen von DbcAMP die Adenylcyclase durch Aktivierung einer cAMP-stimulierten Proteinkinase hemmen und hierdruch letztlich zu einer von uns nicht gewünschten Senkung des cAMP-Spiegels in der Zelle führen.

Prostaglandin $E_1$ ($PGE_1$)

Je 1 Gruppe mit initialer intravenöser Injektion von 3 bzw. 12 µg/kg (3o-6o sec) und nachfolgender Infusion von 3 bzw. 6 µg/kg/min bis Versuchsende. Hier erfolgte die kontinuierliche Infusion, weil Prostaglandin $E_1$ in der Lunge bereits bei einem Durchgang zu mehr als 9o% inaktiviert wird (47, 59). Außerdem sollte durch die Infusion eine kontinuierliche Aktivierung der Adenylcyclase durch eine $PGE_1$-stimulierte Phosphoproteinphosphatase (12) erzielt werden.

Theophyllin

als 2o%ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung mit Natriumsalicylat als Lösungsvermittler; initiale Injektion von 15 mg/kg (Natr.salicylat-Gehalt: 3o mg/kg) und anschließende Infusion bis zum Versuchsende von o,o5 mg/kg Theophyllin und 5 mg/kg Natriumsalicylat pro Minute, wobei Letztere ein Wiederansteigen der Phosphodiesterase-Aktivität während des Versuches verhindern sollte.

Natriumsalicylat

als Vergleichssubstanz aus der Gruppe der nicht steroiden Antiphlogistika in der oben erwähnten Dosierung.

Dexamethason-21-(0)-phosphat

3 Gruppen in einer Dosierung von 1,1; 2,2 und 3 x 2,2 mg/kg (Injektionszeit 15 sec bzw. 3 x 15 sec mit Intervallen von 1,5 min).

Die Beobachtungszeit war auf 5 Stunden begrenzt. Die Lungen wurden unmittelbar nach spontanem Exitus oder Tötung der Tiere nach Abklemmen an den Hili entnommen, gewogen, lyophilisiert und nochmals gewogen. Die Differenz von Feucht- und Trockengewicht ergab den Wassergehalt. Alle Gewichte wurden in g/kg Körpergewicht ausgedrückt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels t-Test nach Student nach Prüfung auf Normalverteilung mittels David-Test. Die Prozentangaben beziehen sich auf den mittels der Grenzwerthypothese für $p = 0{,}05$ berechneten gesicherten Anteil der Differenzen.

Prostaglandin $E_1$ wurde uns freundlicherweise von The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, USA zur Verfügung gestellt. Für die Dexamethasonversuche wurde das Präparat Fortecortin$^{(R)}$ verwendet. Alle übrigen Chemikalien waren handelsüblich. Die Lösungen wurden jeweils unmittelbar vor Versuchsbeginn frisch angesetzt.

## ERGEBNISSE

Die Lungenfeucht- und Trockengewichte aller Versuchsreihen sind in Tabelle 1 und 2 als Mittelwerte aufgeführt.

Der Einfluß der Narkose auf das Lungengewicht nicht vergifteter Tiere sowie das Chlorpikrin-Lungenödem ist in Abb. 1 dargestellt. Bei allen narkotisierten, nicht vergifteten Tieren war der Wassergehalt der Lungen signifikant höher als bei den wachen Kontrolltieren. Die Zunahme betrug bei Urethan 7,8% ($p = 0{,}05$) und bei Pentobarbital 13,2% ($p = 0{,}05$), wobei sich zwischen den beiden Narkosemitteln keine signifikante Differenz ergab. Im Gegensatz zum Wassergehalt war das Trockengewicht nur bei Urethan-narkotisierten Tieren um 5,3% ($p = 0{,}05$) geringfügig erhöht.

Das Chlorpikrin-Lungenödem Pentobarbital-narkotisierter Tiere unterschied sich hinsichtlich Wassergehalt und Trockengewicht nicht von dem wacher Tiere. Die Urethannarkose hatte dagegen eine signifikante ödemhemmende Wirkung. Die Hemmung betrug 23,6% für den Wassergehalt und 29,8% für die Trockensubstanz (s. Tab. 3 u. 4).

Die Ergebnisse der Infusionsbehandlungen des Chlorpikrin-Lungenödems mit DbcAMP sowie mit zwei Substanzen, die den cAMP-Spiegel im Lungengewebe entweder durch Stimulation der Adenylcyclase ($PGE_1$) oder durch Hemmung der Phosphodiesterase (Theophyllin) erhöhen (9, 35, 58), sind in Abb. 2 sowie in den Tabellen 3 und 4 dargestellt. Diese Behandlungen führten in allen Fällen zu einer hochsignifikanten Ödemhemmung ($p = 0{,}0005$), wobei sich die Ergebnisse zwischen den verschiedenen Gruppen - einschließlich einer Dexamethasongruppe (Serie Nr. 8) - untereinander nicht signifikant unterschieden, obwohl wir aufgrund des makroskopischen Bildes den Eindruck hatten, daß die Kombination von Theophyllin und Natriumsalicylat am wirksamsten war. Die niedrige $PGE_1$-Dosierung war unwirksam und ist nicht dargestellt. DbcAMP war bereits in der niedrigsten Dosierung voll wirksam. Der Effekt konnte durch höhere Dosierungen nicht verbessert werden. Mit Ausnahme des Dexamethasons betraf die Hemmwirkung nur den Wassergehalt der Lungen (s. Tab. 3), während das Lungen-Trockengewicht über die Urethanwirkung hinaus nicht oder nur geringfügig beeinflußt wurde (s.Tab. 4). Im Gegensatz

zu DbcAMP, $PGE_1$ und Theophyllin (+ Natriumsalicylat) war Natriumsalicylat bei alleiniger Anwendung unwirksam und hob die hemmende Wirkung des Urethans auf die Zunahme des Trockengewichtes weitgehend auf (s. Tab. 4).

Die Oberlebensrate wurde durch DbcAMP, $PGE_1$, Theophyllin und Natriumsalicylat nicht beeinflußt. Die Oberlebenszeit war nur nach Applikation von DbcAMP und nur gegenüber den wachen Tieren geringfügig, aber nicht signifikant verlängert ($p = o,o5$). Im übrigen war der Exitus bei Behandlung mit DbcAMP, $PGE_1$ und Theophyllin nicht durch die relativ schwach ausgeprägten Lungenödeme, sondern durch einen sich allmählich entwickelnden Kreislaufkollaps (DbcAMP, $PGE_1$) oder durch akutes Herzversagen (Theophyllin) bedingt, wobei der Blutdruck im zweiten Fall bis zum Beginn der EKG-Störungen nicht entscheidend abfiel. Die unmittelbare vegetative Reaktion auf die Chlorpikrin-Infusion beeinflußte die ödemhemmende Wirkung von DbcAMP und $PGE_1$ im Gegensatz zu der des Dexamethason (s.u.) nicht.

Die Ergebnisse der Behandlungen mit Dexamethason-21-(O)-phosphat sind in Abb. 3 sowie in den Tab. 3 und 4 dargestellt. Faßt man alle Dexamethason-versuche mit einer Dosis von 2,2 mg/kg zu einer Gruppe zusammen, so ergibt sich hinsichtlich der Steroidwirkung ein ungünstiges Bild, zumal sich auch Prednisolon und Methylprednisolon bei einzelnen orientierenden Untersuchungen gegenüber der von uns gewählten sehr hohen Chlorpikrindosis unwirksam erwiesen. Die Ergebnisse unterscheiden sich in diesem Falle nicht signifikant von denen der Urethan-narkotisierten Kontrollen. Verantwortlich hierfür ist die extrem große Streuung, die sich aus teils hervorragenden und teils sehr schlechten Behandlungsergebnissen bei völligem Fehlen von Zwischenwerten ergibt. Die Dexamethasonwirkung scheint in unseren Versuchen offensichtlich im Gegensatz zu der von DbcAMP und $PGE_1$ einem "Alles-oder-Nichts-Gesetz" zu folgen. Tatsächlich ergeben sich bei Auftrennung der Dexamethasonversuche mit 2,2 mg/kg streng nach dem Verhalten von Blutdruck und Atmung während der Chlorpikrin-Infusion zwei Gruppen, die sich hinsichtlich Wassergehalt ($p = o,ooo5$), Trockengewicht ($p = o,oo25$) und Oberlebensrate hochsignifikant voneinander unterscheiden (s. Abb. 3). Die Versuchsprotokolle zeigen, daß die mit 2,2 mg/kg Dexamethason behandelten Tiere den Beobachtungszeitraum immer dann überlebten, wenn die Chlorpikrin-Infusion ohne direkten Einfluß auf Blutdruck und Atmung blieb (Serie Nr. 8 / Abb. 4). In diesen Fällen

entsprach die Ödemhemmung der nach DbcAMP, $PGE_1$ und Theophyllin beobachteten (s. Tab. 3). Darüber hinaus wurde auch die Zunahme der Trockensubstanz vermindert (s. Tab. 4). Im Gegensatz hierzu war die gleiche Dexamethasondosis praktisch unwirksam, wenn das Chlorpikrin unmittelbar während und nach der Infusion sofortige, vegetative Reaktionen wie Blutdruckanstieg, Bronchospasmus, Abnahme der Atemfrequenz und Bradykardie verursachte (Serie Nr. 9 / Abb. 5), obwohl diese Veränderungen relativ rasch abklangen und auch - abgesehen von nur Sekunden anhaltendem starken Bronchospasmus - keine extremen Grade erreichten, d.h. selbst für den negativen Ausgang der Behandlung nicht verantwortlich gemacht werden konnten. Oberlebenszeit, Wassergehalt und Trockengewicht der Lungen entsprachen bei diesen Tieren etwa denen der unbehandelten Urethan-narkotisierten Kontrollen. Zusätzliche Applikation von Isoproterenol (2 x 1 mg/kg i.v.) verbesserte die Dexamethasonwirkung nicht. Höhere oder niedrigere Dexamethason-Dosen hoben darüber hinaus auch den günstigen Urethaneffekt wieder auf (s. Tab. 3 und 4).

## DISKUSSION

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sprechen eindeutig dafür, daß die Entwicklung des Chlorpikrin-Lungenödems des Kaninchens durch direkte oder indirekte Erhöhung der cAMP-Spiegels in den Lungen gehemmt wird. Dabei scheint es nach der von uns gewählten Versuchsanordnung gleichgültig, ob die Erhöhung des cAMP-Spiegels durch Substitution, Aktivierung der Adenylcyclase ($PGE_1$), Hemmung der Phosphodiesterase (Theophyllin) oder Erhöhung der Stimulierbarkeit der Adenylcyclase (Dexamethason) erzielt wurde.

Von SAID u. Mitarb. wurde kürzlich bei Sauerstoffmangelatmung sowie bei hypoxämischen Lungenödemen eine vermehrte Freisetzung von $PGE_1$ in den Lungen nachgewiesen (55). In Verbindung mit unseren Ergebnissen deutet dieser Befund darauf hin, daß der Organismus dem drohenden oder bestehenden Lungenödem durch Aktivierung der Adenylcyclase zu begegnen sucht, was möglicherweise über eine $PGE_1$-stimulierte Phosphatase erfolgt (12). Auch die günstigen klinischen Ergebnisse der Behandlung toxischer Lungenödeme mit Oberdruckbeatmung (13) lassen sich wenigstens teilweise auf einen analogen Mechanismus zurückführen, da künstliche Hyperventilation der Lungen ebenfalls zu vermehrter Freisetzung von $PGE_1$ führt (54). Die Befunde anderer Autoren, nach denen die Applikation von $PGE_1$ bei Mensch und Tier Entzündungen verursachen kann (s. z.B. 3, 14, 21, 22, 32, 38, 53), widersprechen unserer Annahme einer physiologischen entzündungshemmenden $PGE_1$-Wirkung nicht. Jede einmalige, maximale Stimulation der Adenylcyclase kann nach der derzeitigen Kenntnis zu einer Feedback-Hemmung der cAMP-Bildung führen. Da das Absinken oder Sistieren der cAMP-Produktion nach unseren Ergebnissen eine der primären Ursachen der Ödementwicklung zu sein scheint, muß die Wirkungsweise des $PGE_1$ weitgehend von der Versuchsanordnung abhängen. Tatsächlich sahen auch wir in unserer Arbeitsgruppe bei Einzelgaben von $PGE_1$ (in Verbindung mit Dexamethason) extrem starke Lungenödeme (24). Die antiödematöse Wirkung des $PGE_1$ scheint demnach an eine kontinuierliche, aber submaximale Aktivierung der Adenylcyclase gebunden zu sein, wie sie physiologisch durch konstante Erhöhung der $PGE_1$-Freisetzungsrate und bei in-vivo-Experimenten durch $PGE_1$-Dauerinfusion erzielt werden kann.

Die besonders günstige Wirkung der Kombination von Theophyllin und Natriumsalicylat dürfte auf die gleichzeitige Hemmung der Phosphodiesterase und der $PGE_2$-Synthese zurückzuführen sein. Darüber hinaus könnte auch die Theophyllin-bedingte Zunahme des freien $Ca^{++}$ eine Rolle spielen.

Urethan erhöht den Plasmaspiegel von Adrenalin und Corticosteron (6o) und steigert damit indirekt die Aktivität der Adenylcyclase. Seine prophylaktische bzw. therapeutische Lungenödem-hemmende Wirkung dürfte daher ebenfalls auf dem Prinzip der vermehrten Bildung von cAMP beruhen. Im Gegensatz zum Urethan, dessen entzündungshemmende Wirkung schon lange bekannt ist (45), und dessen hemmende Wirkung auf das Ammoniumchlorid-Lungenödem der Ratte kürzlich beschrieben wurde (61), zeigte Pentobarbital, das keinen Einfluß auf die Nebennierenfunktion hat (6o), in unseren Versuchen keine ödemhemmende Wirkung. Die beschriebene Zunahme des Ammoniumchlorid-Lungenödems der Ratte unter Pentobarbital (61) konnten wir beim Chlorpikrin-Lungenödem des Kaninchens allerdings nicht feststellen.

Die ödemhemmende Wirkung von DbcAMP, $PGE_1$ und Theophyllin betraf im Gegensatz zu der des Urethans und teilweise auch der des Dexamethasons nur den Wassergehalt, während die Zunahme des Trockengewichtes nicht oder kaum beeinflußt wurde. Dies führen wir darauf zurück, daß die festen und gelösten Bestandteile der Blutextravasate im Bereich der Primärläsionen, die auch bei weitgehender Ödemhemmung stets noch makroskopisch als Blutungsherde sichtbar bleiben, durch therapeutische Maßnahmen nicht vermindert werden können, während die Urethan-Prophylaxe offenbar noch einen Einfluß auf das Austreten solcher Bestandteile aus den Kapillaren hat. Die Ursache der Dexamethasonwirkung auf das Trockengewicht ist unklar. Da diese Wirkung nur bei streßfreien Tieren eintrat (s.u.), bei denen sich das Lungenödem nach unseren Beobachtungen langsamer zu entwickeln scheint, könnte jedoch auch hier eine prophylaktische Wirkung diskutiert werden.

Die Lungen der narkotisierten Kontrolltiere waren geringfügig aber signifikant schwerer als die der wachen Kontrolltiere, wobei sich Urethan- und Pentobarbitalwirkung nicht voneinander unterschieden. Dieser Befund entspricht den Ergebnissen histologischer Untersuchungen von CLAY et al. (11), die in Lungen von Pentobarbital-narkotisierten Hunden etwas Ödem und Kongestion fanden.

Wie eingangs bereits erwähnt, wird die Permeabilität biologischer Membranen für Wasser durch cAMP erhöht. Nimmt man an, daß das toxische Lungenödem primär von einer erhöhten Permeabilität der Membranen für Wasser ausgeht, so müßte ein hoher cAMP-Gehalt zu einer Verstärkung des Lungenödems führen. Das Gegenteil war jedoch selbst bei über den ganzen Versuch laufender, kontinuierlicher cAMP-Infusion der Fall (24). Dieser Befund stützt unsere aus dem histologischen Befund (DILLER et al; 16) abgeleitete Vermutung, daß dem Lungenödem primär eine verminderte Wasserabgabe infolge cAMP-Mangel zugrunde liegt, die durch die Behandlung mit DbcAMP, $PGE_1$, Theophyllin oder Dexamethason behoben wurde. Der therapeutische Effekt der genannten Pharmaka beruht jedoch sicher nicht nur auf einer "Normalisierung" der Membranpermeabilität für Wasser, sondern vor allem auch darauf, daß die Freisetzung lysosomaler Enzyme, die eine Phase erhöhter, unspezifischer Membranpermeabilität einleitet, durch das vermehrt gebildete cAMP unterdrückt wird (5o). Dem gegenüber hat das Absinken des Blutdrucks in der Frühphase offenbar keinen ödemreduzierenden Effekt. Wir schließen dies aus Untersuchungen mit $PGE_2$-Infusionen, bei denen wir im Gegensatz zu solchen mit $PGE_1$ trotz vergleichbar schlechter Kreislaufverhältnisse eine beträchtliche Ödemverstärkung sahen (28).

Schließlich stellt sich die Frage nach der Bedeutung von Störungen der Mikrozirkulation in der Frühphase der Ödementwicklung. Ebenso wie bei der Schocklunge dürfte es auch bei toxischen Lungenödemen schon frühzeitig zu einer Gefäßkonstriktion, vor allem im Bereich der Lungenarteriolen kommen. Der hieraus resultierende Lungenhochdruck stromaufwärts der Arteriolen sowie die Drosselung der Lungendurchblutung dürften durch die von uns verwendeten Pharmaka infolge vermehrter cAMP-Bildung ebenfalls günstig beeinflußt worden sein. Man kann daher annehmen, daß ihr therapeutischer Effekt zumindest teilweise auch durch die Verbesserung der Mikrozirkulation bewirkt wird. Da das frühe histologische Bild jedoch durch eine grobblasige Zellschwellung gekennzeichnet ist, die sich mit Mikrozirkulationsstörungen kaum erklären läßt, scheint die Annahme berechtigt, daß hämodynamische Faktoren für die Einleitung der Ödementwicklung nur eine untergeordnete Rolle spielen. Die initialen Mikrozirkulationsstörungen sind eher als parallel ablaufende und gleichfalls durch cAMP-Mangel bedingte Vorgänge aufzufassen, denen erst im weiteren Verlauf eine dominierende Bedeutung zukommt. Allerdings wäre die Wiederherstellung einer ausreichenden Membranpermeabilität durch die genannten Pharmaka therapeutisch wertlos, wenn die Mikrozirkulationsstörungen nicht

gleichzeitig behoben würden, was in unseren Versuchen der Fall gewesen sein muß.

Dexamethason wurde in unsere Untersuchungen vor allem deshalb mit einbezogen, weil es die Ansprechbarkeit der Adenylcyclase an der Zellinnenwand für Signale von Rezeptoren an der Zellaußenwand erhöht (57) und weil es diese "permissive" Wirkung in weit höherem Maße besitzt, als das in der klinischen Behandlung toxischer Lungenödeme häufig verwendete Methylprednisolon (13, 26, 27, 44). Tatsächlich erwies sich Dexamethason im Gegensatz zum Methylprednisolon (diese Untersuchungen sind in der vorliegenden Arbeit nicht näher beschrieben; 24) trotz der sehr hohen Chlorpikrindosis bei geeigneter Dosierung als sehr wirksam. Traten jedoch während der Chlorpikrin-Infusion Symptome einer noch näher zu analysierenden Streß-Situation auf, so blieb Dexamethason völlig unwirksam. Letzteres war auch der Fall, wenn zusätzlich Isoproterenol gegeben wurde. Die Ursache für das Versagen des Dexamethasons in diesen Fällen ist nicht bekannt. Allerdings haben in-vitro-Untersuchungen gezeigt, daß die Stimulierbarkeit der Adenylcyclase nach Vorinkubation mit Adrenalin aufgehoben sein kann, wenn hierbei eine maximale Vorstimulation erzielt wurde (1, 42). Ein analoger Mechanismus könnte bei unseren Versuchen durch den initialen Streß ausgelöst worden sein, zumal auch Isoproterenol keinen Einfluß mehr auf die beschriebenen vegetativen Reaktionen hatte. Mit anderen Worten: Der Streß bewirkt eine zusätzliche Feedback-Hemmung der vom Peroxidationsschaden noch nicht betroffenen Adenylcyclasen. Diese Annahme würde das Versagen des Dexamethasons bei Streß-Situationen erklären, da seine rein "permissive" Wirkung nur dann therapeutische Effekte haben kann, wenn die Adenylcyclase noch stimulierbar ist und auch stimuliert wird. Für die Annahme, daß letzteres nach Streß-Situation offenbar nicht mehr ausreichend der Fall ist, sprechen vorläufige Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe, nach denen der cAMP-Spiegel im Blut nach Chlorpikrin-Streß besonders stark absinkt und auch nach Dexamethason nicht in gleicher Weise ansteigt, wie bei den streßfreien Tieren (24). Außerdem wird unsere Annahme auch durch die von uns beobachtete Streßunabhängigkeit der Ödemhemmung durch $PGE_1$ gestützt, da die Stimulierbarkeit der Adenylcyclase durch dieses Prostaglandin in vitro - im Gegensatz zum Adrenalin - auch nach Adrenalinvorinkubation noch zu einem beträchtlichen Teil erhalten ist (1).

In diesem Zusammenhang sind Untersuchungen von MASSION et al. (4o) zur Therapie der Endotoxin-Schocklunge des Hundes von Interesse. Bei diesen Versuchen konnte Methylprednisolon die voll entwickelte Reaktion auf Endotoxin nicht mehr beeinflussen, während $PGE_1$-Infusionen auch zehn Minuten nach Endotoxininjektion noch in der Lage waren, z.B. den Anstieg des Perfusionsdruckes in den Lungen zu verhindern. Die Wirkung des $PGE_1$ war also auch hier unabhängig von der primären vegetativen Reaktion.

Die Ursache der ausgesprochen negativen Wirkung zu niedriger oder zu hoher Dexamethasondosen im Falle des Auftretens vegetativer Reaktionen unter der Chlorpikrin-Zufuhr konnte bisher noch nicht geklärt werden. Hierbei können neben Unterdosierung und zu geringer Nutzungsmöglichkeit der "permissiven" Wirkung infolge negativer Feedback-Mechanismen sowohl ein negativer Einfluß des Plasmainsulins auf den cAMP-Spiegel (34) als eine steroidbedingte Aktivierung der Prostaglandin-Dehydrogenase (48) oder eine Hemmung der $PGE_1$-Bildung (36, 46) eine Rolle spielen. Dem hierdurch bedingten Absinken der $PGE_1$-Bildung scheint besondere Bedeutung zuzukommen, weil von allen bisher untersuchten Substanzen offenbar nur dieses Prostaglandin in der Lage ist, die blockierte cAMP-Bildung wieder in Gang zu setzen und hierdurch die für die weitere Entwicklung des toxischen Lungenödems entscheidende Freisetzung lysosomaler Enzyme zu hemmen (39, 5o, 68).

Faßt man die vermehrte Freisetzung von $PGE_1$ beim Lungenödem als physiologische Gegenregulation auf, durch die eine Aktivierung der Adenylcyclase auch bei Verlust der Stimulierbarkeit durch Transmitter noch möglich ist, so wird verständlich, daß der Prostaglandinsynthetase-Hemmer Natriumsalicylat die Entwicklung des Lungenödems begünstigen muß, sofern der cAMP-Gehalt nicht gleichzeitig auf andere Weise, z.B. durch Hemmung der Phosphodiesterase mittels Theophyllin, angehoben wird. Obwohl kürzlich über eine günstige Wirkung des Aspirins auf ein durch nephrotoxisches Serum erzeugtes Lungenödem berichtet wurde (19), scheint es zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht zweckmäßig, toxische Lungenödeme mit Substanzen zu behandeln, die die Prostaglandinsynthetase hemmen.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen legen die Annahme nahe, daß der Entwicklung toxischer Lungenödeme in der Frühphase folgender Mechanismus zugrunde liegt:

Infolge der giftbedingten Lipidperoxidation wird die Stimulierbarkeit der Adenylcyclase im Schadensgebiet reduziert oder aufgehoben. Hieraus resultiert ein Absinken der cAMP-Produktion in der Zelle, wodurch die Wasserabgabe erschwert wird. Die Zelle schwillt an, weil sie das in den Mitochondrien produzierte Wasser nicht abgeben kann, wobei die Lokalisation der Gebiete, in denen der Hydrops der Zelle bevorzugt auftritt, von Art und Hauptangriffsort der Noxe bestimmt wird. Es hat den Anschein, als ob die Zellveränderungen primär von einer auf dem gleichen Prinzip beruhenden Schwellung der Mitochondrien ausgehen, was auch die grobblasige Veränderung der Cytoplasmastruktur erklären würde (vgl. hierzu z.B. 23). Durch das Absinken der cAMP-Bildung kommt es außerdem zur Freisetzung lysosomaler Enzyme sowie zur Konstriktion der Lungenarteriolen.

Jede Therapie, die in diesem Stadium den cAMP-Spiegel erhöht, unterstützt den physiologischen Abwehrprozeß und vermag die Entwicklung des toxischen Lungenödems noch ganz oder teilweise zu unterdrücken. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß dies z.B. bei Nitrosegas- und Zinknebelvergiftungen durch sehr frühzeitige Inhalation von Auxiloson$^{R}$ (Dexamethason-21-isonicotinat in Frigenen) tatsächlich auch praktisch möglich ist (1o, 27).

ZUSAMMENFASSUNG

Am Modell des Chlorpikrin-Lungenödems des narkotisierten Kaninchens wurde die Rolle des Adenylcyclase-Systems bei der Ödementstehung geprüft.

Die Urethannarkose reduzierte das Lungenödem hinsichtlich Wassergehalt und Trockengewicht. Pentobarbital hatte dagegen keinen Einfluß.

DibutyrylcAMP, $PGE_1$, Theophyllin (+Natriumsalicylat) und Dexamethason reduzierten den Wassergehalt über den Urethaneffekt hinaus beträchtlich. Das Trockengewicht wurde im allgemeinen nicht oder kaum zusätzlich beeinflußt.

Dexamethason war auch bei geeigneter Dosierung nur wirksam, wenn die Chlorpikrinapplikation keinen Streß bewirkte. In diesem Fall wurde auch die Zunahme des Trockengewichtes noch über den Urethaneffekt hinaus beträchtlich reduziert. Verursachte die Chlorpikrininfusion einen Streß, so war Dexamethason weitgehend unwirksam. Zu niedrige und zu hohe Dexamethasondosen hoben darüber hinaus auch den Schutzeffekt von Urethan wieder auf.

Natriumsalicylat erwies sich bei alleiniger Anwendung unwirksam. Die Zunahme des Trockengewichtes war beträchtlich höher als bei den Urethankontrollen.

Als primärer Ausgangspunkt des toxischen Lungenödems wird eine verminderte Permeabilität der Zellmembran für Wasser infolge cAMP-Mangel angenommen. Letzterer kann als Ergebnis der giftbedingten Peroxidationsprozesse in den Membranlipiden angesehen werden. Streß verstärkt den cAMP-Mangel. Hämodynamische Faktoren scheinen in der ersten Phase der Lungenödementwicklung noch keine Rolle zu spielen.

# Tabellen

Tab. 1: Lungenfeuchtgewichte aller Versuchsreihen, berechnet als Mittelwert ± Standardabweichung. Die Dosierungen (Injektion + Infusion) waren: DbcAMP verschieden (s. Methoden), Theophyllin 15 mg/kg + o,o5 mg/kg/min und Natriumsalicylat 3o mg/kg + 5 mg/kg/min. n = Anzahl der Versuche.

| Versuchsserie Nr. | Narkose | Chlorpikrin-infusion | Behandlung | Lungenfeuchtgewicht in g/kg Körpergewicht ( $\bar{x} \pm S$) | n |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Keine | Keine | Keine | 3,56 ± o,24 | 9 |
| 2 | Keine | 24 mg/kg | Keine | 14,98 ± 3,82 | 5 |
| 3 | Urethan | Keine | Keine | 4,o3 ± o,27 | 1o |
| 4 | Urethan | 24 mg/kg | Keine | 9,62 ± 1,82 | 7 |
| 5 | Nembutal | Keine | Keine | 4,36 ± o,7o | 5 |
| 6 | Nembutal | 24 mg/kg | Keine | 13,99 ± 2,96 | 5 |
| 7 | Urethan | 24 mg/kg | Dexamethason 1,1 mg/kg | 13,33 ± 2,86 | 6 |
| 8 | Urethan | 24 mg/kg | Dexamethason 2,2 mg/kg ohne Streß | 5,2o ± 1,17 | 5 |
| 9 | Urethan | 24 mg/kg | Dexamethason 2,2 mg/kg mit Streß | 11,65 ± 1,84 | 7 |
| 1o | Urethan | 24 mg/kg | Dexamethason 3 x 2,2 mg/kg | 13,39 ± 1,79 | 7 |
| 11 | Urethan | 24 mg/kg | DbcAMP | 6,8o ± 1,13 | 6 |
| 12 | Urethan | 24 mg/kg | PG $E_1$ 3 µg/kg u. 3 µg/kg/min | 9,5o ± 3,75 | 6 |
| 13 | Urethan | 24 mg/kg | PG $E_1$ 12 µg/kg u. 6 µg/kg/min | 5,9o ± 1,o6 | 6 |
| 14 | Urethan | 24 mg/kg | Theophyllin (+ Natrium-salicylat) | 5,36 ± o,97 | 5 |
| 15 | Urethan | 24 mg/kg | Natrium-salicylat | 11,61 ± 1,61 | 5 |

Tab. 2: Lungentrockengewichte aller Versuchsreihen, berechnet als Mittelwerte ± Standardabweichung. Die Dosierungen (Injektion + Infusion) waren: DbcAMP verschieden (s. Methoden), Theophyllin 15 mg/kg + o,o5 mg/kg/min und Natriumsalicylat 3o mg/kg + 5 mg/kg/min. n = Anzahl der Versuche.

| Versuchsserie Nr. | Narkose | Chlorpikrin-infusion | Behandlung | Lungentrockengewicht in g/kg Körpergewicht ( $\bar{x} \pm S$ ) | n |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Keine | Keine | Keine | 0,75 ± 0,07 | 9 |
| 2 | Keine | 24 mg/kg | Keine | 1,89 ± 0,50 | 5 |
| 3 | Urethan | Keine | Keine | 0,86 ± 0,09 | 10 |
| 4 | Urethan | 24 mg/kg | Keine | 1,26 ± 0,25 | 7 |
| 5 | Nembutal | Keine | Keine | 0,81 ± 0,12 | 5 |
| 6 | Nembutal | 24 mg/kg | Keine | 1,85 ± 0,61 | 5 |
| 7 | Urethan | 24 mg/kg | Dexamethason 1,1 mg/kg | 1,75 ± 0,18 | 6 |
| 8 | Urethan | 24 mg/kg | Dexamethason 2,2 mg/kg ohne Streß | 0,92 ± 0,14 | 5 |
| 9 | Urethan | 24 mg/kg | Dexamethason 2,2 mg/kg mit Streß | 1,52 ± 0,30 | 7 |
| 10 | Urethan | 24 mg/kg | Dexamethason 3 x 2,2 mg/kg | 1,76 ± 0,17 | 7 |
| 11 | Urethan | 24 mg/kg | DbcAMP | 1,15 ± 0,12 | 6 |
| 12 | Urethan | 24 mg/kg | PG $E_1$ 3 ug/kg u. 3 ug/kg/min. | 1,40 ± 0,42 | 6 |
| 13 | Urethan | 24 mg/kg | PG $E_1$ 12 ug/kg u. 6 ug/kg/min | 1,06 ± 0,14 | 6 |
| 14 | Urethan | 24 mg/kg | Theophyllin (+ Natrium-salicylat) | 0,99 ± 0,10 | 5 |
| 15 | Urethan | 24 mg/kg | Natrium-salicylat | 1,60 ± 0,20 | 5 |

Tab. 3: Einfluß verschiedener Pharmaka auf die Zunahme des Wassergehaltes der Kaninchenlunge nach Infusion (Serie 2: Injektion) von 24 mg/kg Chlorpikrin i.v. innerhalb von 3,5 min.+) Die Angaben über die Zunahme beziehen sich bei Serie 2 auf wache Kontrollen ($\bar{x}$ = 2,81 ± o,18 g/kg/KG) und bei den Serien (4, 11, 13, 14, 15, 7, 8, 9, 1o) auf Urethan-narkotisierte Kontrolltiere. NS = $\Delta \bar{x}$ nicht signifikant. Die Dosierungen (Injektion + Infusion) waren: DbcAMP verschieden (s. Methoden), $PGE_1$ 12 µg/kg + 6 µg/kg/min, Theophyllin 15 mg/kg + o,o5 mg/kg/min und Natriumsalicylat 3o mg/kg + 5 mg/kg/min. Alle Prozentangaben beziehen sich auf den für p = o,o5 statistisch gesicherten Anteil der Differenzen.

| Versuchs-serie Nr. | Narkose | Behandlung | n | Zunahme des Wassergehaltes der Lungen+) | | % Hemmung (bezogen auf Serie 2) | % Hemmung (bezogen auf Serie 4) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | g/kg KG $\bar{x} \pm SEM$ | Spannweite % | p = 0,05 | p = 0,05 |
| 2 | Keine | Keine | 5 | 1o,3o ± 1,57 | 241,3 - 491,8 | | |
| 4 | Urethan | Keine | 7 | 5,17 ± o,6o | 112,5 - 211,6 | 23,6 | |
| 11 | Urethan | DbcAMP | 6 | 2,46 ± o,42 | 44,5 - 1o9,7 | 49,5 | 26,1 |
| 13 | Urethan | $PGE_1$ | 6 | 1,65 ± o,41 | 2o,1 - 83,4 | 57,4 | 42,o |
| 14 | Urethan | Theophyllin (+ Natrium-salicylat) | 5 | 1,38 ± o,58 | 9,7 - 76,8 | 56,9 | 44,7 |
| 15 | Urethan | Natrium-salicylat | 5 | 6,82 ± o,68 | 166,5 - 261,4 | 2,8 | NS |
| 7 | Urethan | Dexamethason 1,1 mg/kg | 6 | 8,41 ± 1,11 | 178,8 - 348,6 | NS | (Zunahme 2o,5) |
| 8 | Urethan | Dexamethason 2,2 mg/kg ohne Streß | 5 | o,12 ± o,o4 | 5,6 - 65,8 | 5o,6 | 49,9 |
| 9 | Urethan | Dexamethason 2,2 mg/kg mit Streß | 7 | 6,88 ± o,62 | 164,6 - 266,8 | 19,6 | (Zunahme 3,5) |
| 1o | Urethan | Dexamethason 3 x 2,2 mg/kg | 7 | 8,43 ± o,62 | 212,5 - 316,o | NS | (Zunahme 33,3) |

Tab. 4: Einfluß verschiedener Pharmaka auf die Zunahme des Trockengewichtes der Kaninchenlunge nach Infusion (Serie 2: Injektion) von 24 mg/kg Chlorpikrin i.v. in 3,5 min.+) Die Angaben über die Zunahme beziehen sich bei Serie 2 auf wache Kontrollen ($\bar{x}$ = o,75 ± o,o7 g/kg/KG) und bei den Serien 4, 11, 13, 14, 15, 7, 8, 9, 1o auf Urethan-narkotisierte Kontrolltiere. NS = $\Delta \bar{x}$ nicht signifikant. Die Dosierungen (Injektion + Infusion) waren: DbcAMP verschieden (s.Methoden), $PGE_1$ 12 µg/kg + 6 µg/kg/min, Theophyllin 15 mg/kg + o,o5 mg/kg/min und Natriumsalicylat 3o mg/kg + 5 mg/kg/min. Alle Prozentangaben beziehen sich auf den für p = o,o5 statistisch gesicherten Anteil der Differenzen.

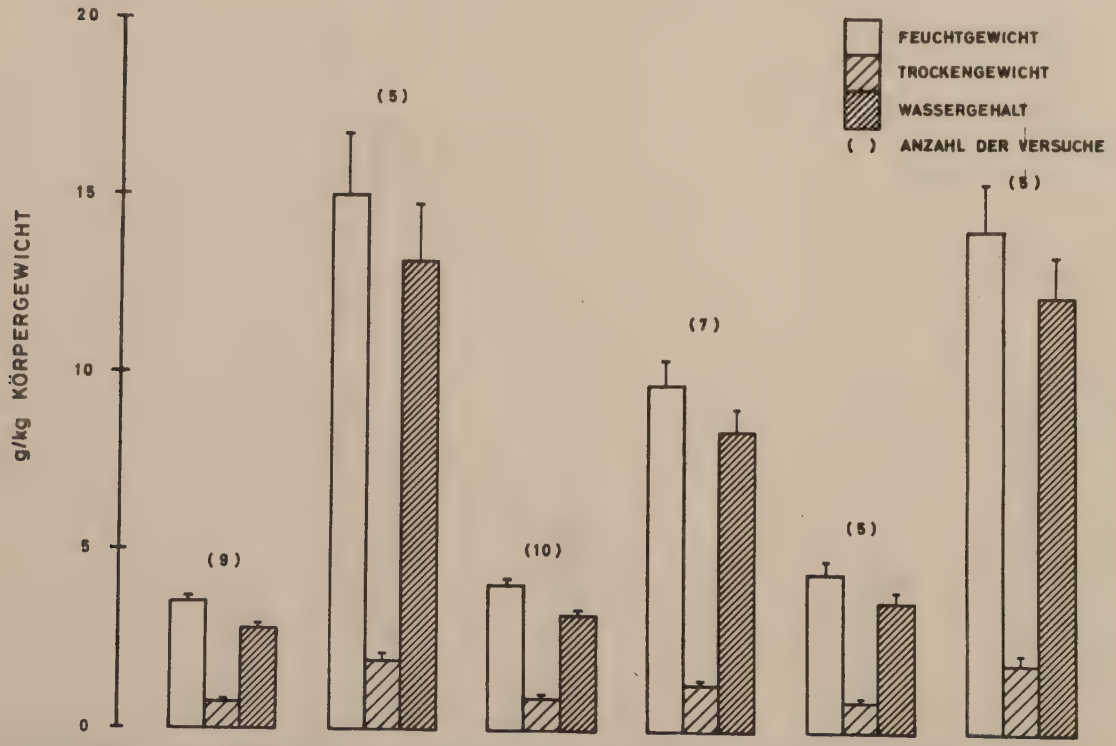
| Versuchs-serie Nr. | Narkose | Behandlung | n | Zunahme des Trockengewichtes der Lunge+) | | % Hemmung (bezogen auf Serie 2) | % Hemmung (bezogen auf Serie 4) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | g/kg KG $\bar{x} \pm SEM$ | Spannweite % | p = 0,05 | p = 0,05 |
| 2 | Keine | Keine | 5 | 1,14 ± 0,22 | 85,3 - 218,7 | | |
| 4 | Urethan | Keine | 7 | 0,4o ± 0,09 | 17,4 - 75,6 | 29,8 | |
| 11 | Urethan | DbcAMP | 6 | 0,29 ± 0,05 | 19,8 - 47,7 | 41,2 | NS |
| 13 | Urethan | $PGE_1$ | 6 | 0,2o ± 0,06 | 7,o - 39,5 | 48,2 | NS |
| 14 | Urethan | Theophyllin (+ Natrium-salicylat) | 5 | 0,13 ± 0,09 | 3,5 - 26,7 | 51,8 | 12,8 |
| 15 | Urethan | Natrium-salicylat | 5 | 0,74 ± 0,09 | 62,8 - 1o9,3 | NS | (Zunahme 22,5) |
| 7 | Urethan | Dexamethason 1,1 mg/kg | 6 | 0,89 ± 0,07 | 82,6 - 124,4 | NS | (Zunahme 67,5) |
| 8 | Urethan | Dexamethason 2,2 mg/kg ohne Streß | 5 | 0,09 ± 0,04 | 1,2 - 19,8 | 55,3 | 22,5 |
| 9 | Urethan | Dexamethason 2,2 mg/kg mit Streß | 7 | 0,66 ± 0,11 | 41,9 - 111,6 | 5,3 | NS |
| 1o | Urethan | Dexamethason 3 x 2,2 mg/kg | 7 | 0,9o ± 0,06 | 84,9 - 124,5 | NS | (Zunahme 75,o) |

Tab. 5: Einfluß verschiedener Pharmaka auf die 5-Stunden-Oberlebensrate und Oberlebenszeit von Urethan-narkotisierten Kaninchen nach Infusion von 24 mg/kg Chlorpikrin. Alle Tiere, die 2,2 mg/kg Dexamethason erhielten und keine initialen Streßzeichen erkennen ließen, überlebten den Beobachtungszeitraum. Die Dosierungen (Injektion + Infusion) waren: DbcAMP verschieden (s. Methoden), $PGE_1$ 12 µg/kg + 6 µg/kg/min, Theophyllin 15 mg/kg + o,o5 mg/kg/min und Natriumsalicylat 3o mg/kg + 5 mg/kg/min.

| Versuchs-serie Nr. | Narkose | Behandlung | 5 Std.-Oberlebens-rate | Oberlebenszeit (n) in Minuten $\bar{x} \pm$ SEM (n) |
|---|---|---|---|---|
| 2 | Keine | Keine | 1/5 | 57,3 ± 3o,3 (4) |
| 4 | Urethan | Keine | 1/7 | 84,3 ± 29,4 (6) |
| 11 | Urethan | DbcAMP | o/6 | 13o,3 ± 21,2 (6) |
| 13 | Urethan | $PGE_1$ | o/6 | 99,8 ± 15,2 (6) |
| 14 | Urethan | Theophyllin (+ Natrium-salicylat) | o/5 | 75,4 ± 16,9 (5) |
| 15 | Urethan | Natrium-salicylat | o/5 | 54,6 ± 23,3 (5) |
| 7 | Urethan | Dexamethason 1,1 mg/kg | o/6 | 13o,5 ± 22,5 (6) |
| 8 | Urethan | Dexamethason 2,2 mg/kg ohne Streß | 5/5 | |
| 9 | Urethan | Dexamethason 2,2 mg/kg mit Streß | o/7 | 137,5 ± 35,3 (7) |
| 1o | Urethan | Dexamethason 3 x 2,2 mg/kg | o/7 | 99,3 ± 34,1 (7) |

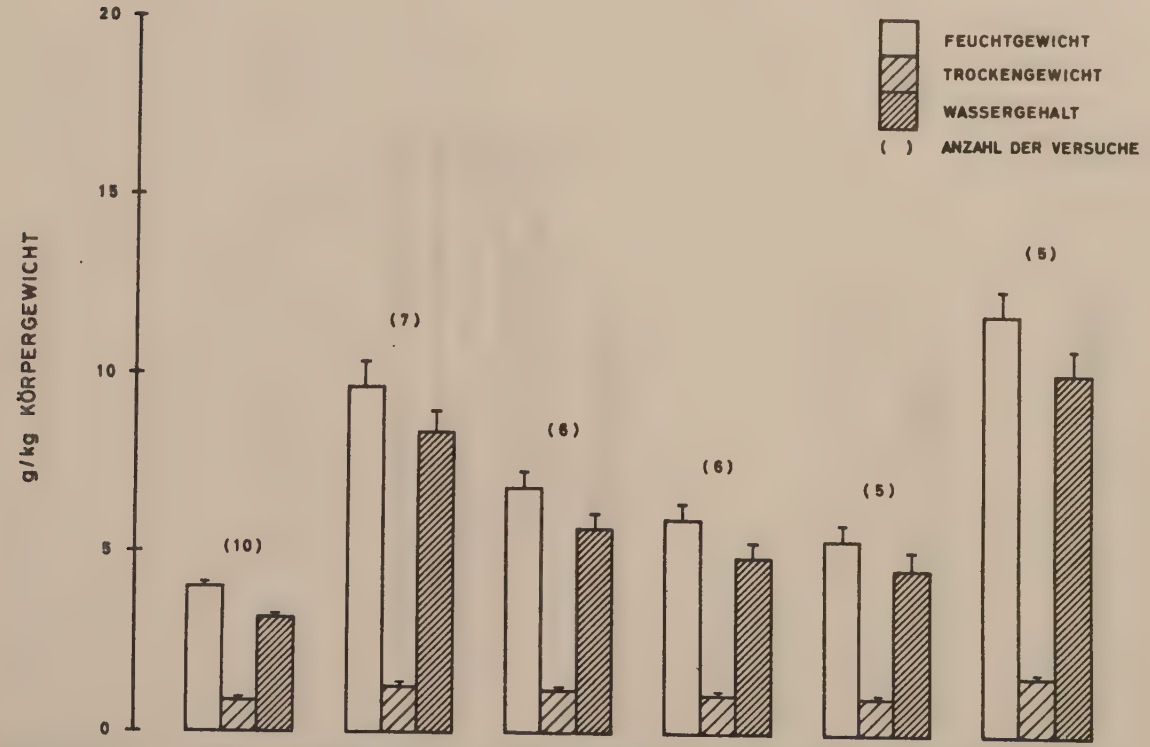
Abbildungen

Abb. 1: Einfluß von Urethan und Pentobarbital auf das Lungengewicht nicht vergifteter Kaninchen sowie auf das Lungenödem nach intravenöser Verabreichung von 24 mg/kg Chlorpikrin; $\bar{x} \pm$ SEM (n).



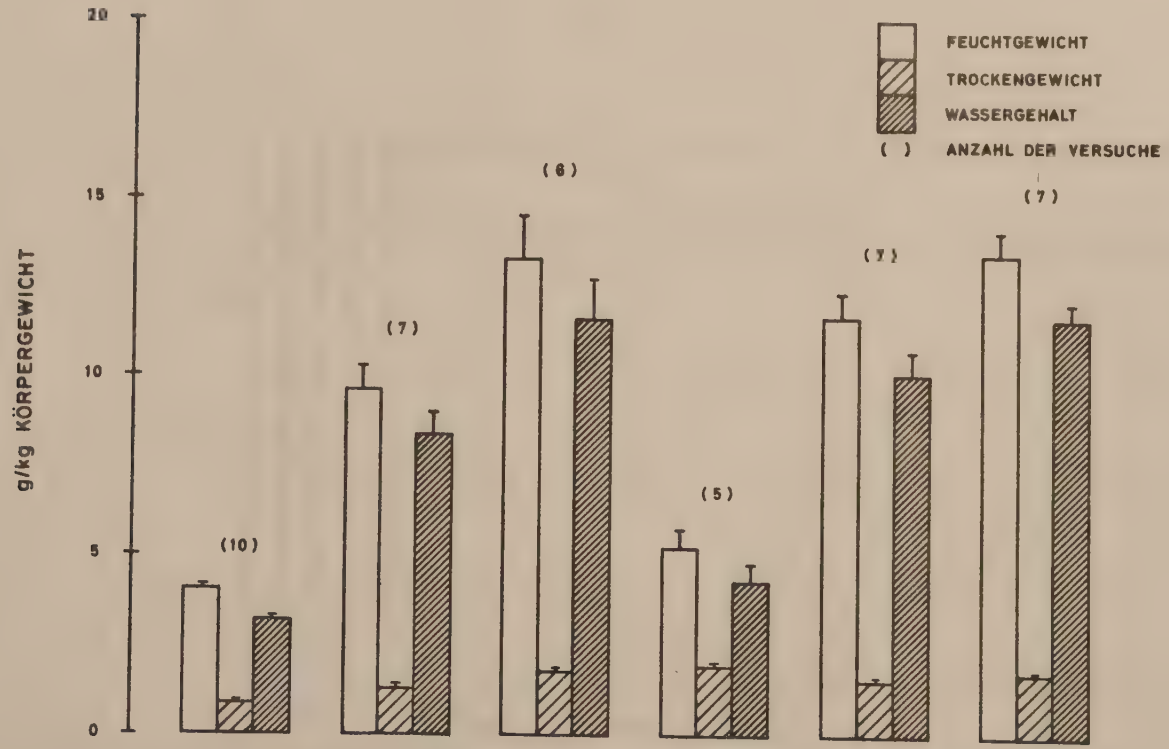

| NARKOSE: | — | — | URETHAN | URETHAN | PENTOBARB. | PENTOBARB. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VERGIFTUNG: | — | CHLORPIKRIN | — | CHLORPIKRIN | — | CHLORPIKRIN |

Abb. 2: Einfluß von DbcAMP, $PGE_1$, Theophyllin und Natriumsalicylat auf das Chlorpikrin-Lungenödem des Urethan-narkotisierten Kaninchens; $\bar{x} \pm$ SEM (n).




| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VERGIFTUNG: | — | CHLORPIKRIN | CHLORPIKRIN | CHLORPIKRIN | CHLORPIKRIN | CHLORPIKRIN |
| BEHANDLUNG: | — | — | DbcAMP | PG $E_1$(12/6) | THEOPHYLLIN Na-SALICYLAT | Na-SALICYLAT |

Abb. 3: Einfluß verschiedener Dexamethasondosen auf das Chlorpikrinlungenödem des Urethan-narkotisierten Kaninchens; $\bar{x} \pm$ SEM (n). $^{x)}$Bei reaktionslos tolerierter Chlorpikrinapplikation. $^{xx)}$Bei initialer Chlorpikrin-induzierter Streßreaktion.




| VERGIFTUNG: | — | CHLORPIKRIN | CHLORPIKRIN | CHLORPIKRIN | CHLORPIKRIN | CHLORPIKRIN |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BEHANDLUNG: | — | — | DEXAMETHASON 1,1 mg/kg | DEXAMETHASON 2,2 mg/kg x) | DEXAMETHASON 2,2 mg/kg xx) | DEXAMETHASON 3 x ? ? mg/kg |

Abb. 4: Beispiel für eine reaktionslos tolerierte Chlorpikrin-Applikation. Registrierung von oben nach unten: Arterieller Blutdruck (1); Integral der Pulsfrequenz (2); Atmung (3); Integral der Atmung (4); Zeitmarkierung (5).

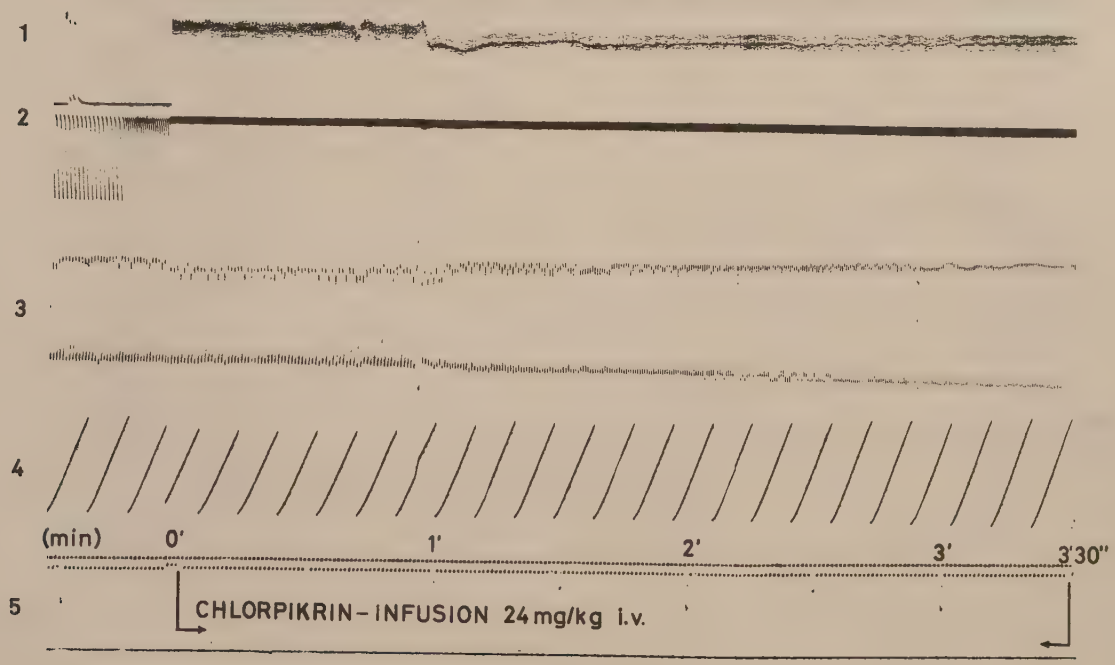
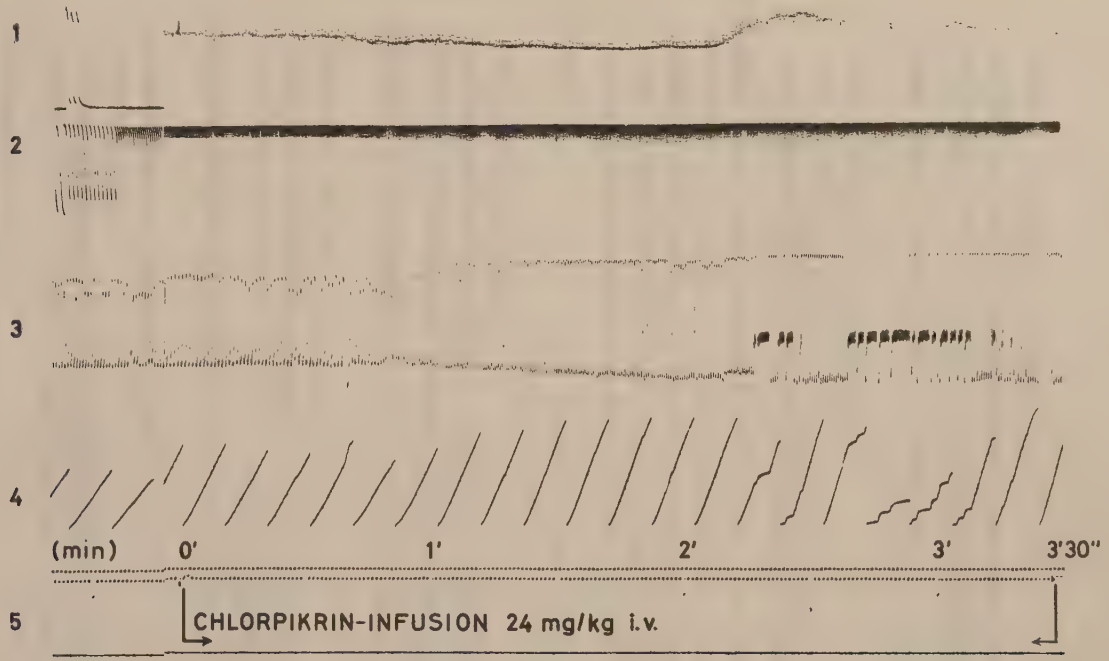

1
2
3
4
(min)
0'
1'
2'
3'
3'30"
5
CHLORPIKRIN-INFUSION 24 mg/kg i.v.

Abb. 5: Beispiel für eine durch die Chlorpikrin-Applikation ausgelöste Streß-Reaktion. Registrierung von oben nach unten: Arterieller Blutdruck (1); Integral der Pulsfrequenz (2); Atmung (3); Integral der Atmung (4); Zeitmarkierung (5).


1
2
3
4
(min)
0'
1'
2'
3'
3'30"
5
CHLORPIKRIN-INFUSION 24 mg/kg i.v.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AHN, H.S.; DUTTEGUPTA, C.; DRORHIN, B.; KEEHN, E.; RIFAS, L. and MAKMAN, M.H.:

Hormone-stimulated cyclic 3'-5'-AMP (cAMP) levels, adenylate cyclase (AC) and cAMP phosphodiesterase (PDE) of cultured primate kidney and fibroblast cells.
Abstracts 2nd Int. Conference on Cyclic AMP, 1974, p. 4o, No. TuH - 18

2. BERRIDGE, M.J. and PRINCE, W.T.:

The Role of cyclic AMP in the Control of Fluid Secretion.
In Advances in Nucleotide Research, Vol. 1 (Ed. P. Greengard et. al.) Raven Press (New York) 1972, p. 137 - 147

3. BETHEL, R.A. and EAHENS, K.E.:

Antagonism by Polyphloretin phosphate of the intraocular pressure rise induced by prostaglandin and formaldehyde in the rabbit eye.
Fed. Proc. 3o, 626 (1971)

4. BILS, R.F.:

Ultrastructural Akrations of alveolar tissue of mice.
I. Due to heavy Los Angeles smog. Arch. environm. Hlth 12, 689 - 697 (1966)

5. BOHM, G.M.:

Vascular permeability changes during experimentally produced pulmonary oedema in rats.
J. Path. Bact. 92, 151 - 161 (1966)

6. BRAND, P.:

Der Einfluß einer lokalen inhalativen Dexamethasonisonikotinat - Therapie auf toxische Lungenödeme nach Phosgenvergiftung.
Inaugural-Dissertation, Würzburg (1971)

7. BROWN, A.A. und WILLOUGHBY, D.A.:

Morphologische Lungenveränderungen bei der Ratte im Schock.
Med. Welt 24, 1151 - 1162 (1973)

8. BOHLMEYER, G.:

Gezielte Prävention nach Exposition durch Nitrose Gase.
Therapiewoche 23, 4308 (1973)

9. BUTCHER, R.W. and BAIRD, C.E.:

Effects of prostaglandins on adenosine 3',5' - monophosphate levels in fat and other tissues.
J. biol. Chem. 243, 1713 - 1717 (1968)

10. CLARMANN, M.V.:

Kurzbericht über eine Massenvergiftung mit Reizgasen im Raum München.
Therapiewoche 25, 5911 (1975)

11. CLAY, J.R. and ROSSING, R.G.:

Histopathology of exposure to phosgene.
Arch. Path. 78, 544 - 551 (1964)

12. CONSTANTOPOULOS, A. and NAJJAR, V.A.:

The activation of adenylate cyclase: II. The postulated presence of (A) adenylate cyclase in a phospho(inhibited) form (B) a dephospho (activated) form with a cyclic adenylate stimulated membrane protein kinase.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 53, 794 - 799 (1973)

13. CORDASCO, E.M.:

Newer concepts in the management of environmental pulmonary edema.
Angiology 25, 590 - 601 (1974)

14. CRUNKHORN, P. and WILLIS, A.L.:

Cutaneous reactions to intradermal prostaglandins.
Brit. J. Pharmacol. 41, 49 - 56 (1971)

15. DEMOPOULOS, H.B.; MILVY, P.; KAKARI, S. and RANSOHOFF, J.:

Molecular Aspects of Membrane Structure in Cerebral edema.
In: Steroids and brain edema, (Ed. H.J. Reulen et. al.) Springer-Verlag (Berlin, Heidelberg, New York) 1972, p. 29 - 39

16. DILLER, W.; BILS, R.F.; KIMMERLE, G. und HUTH, F.:

Die Frühphase der Phosgenvergiftung im lichtmikroskopischen, elektronenmikroskopischen, röntgenologischen und klinischen Bild.
Virchows Arch. path. Anat. 348, 23o - 248 (1969)

17. DOLON, M.A. and WALKER, R.I.:

Adenylcyclase activity of mouse liver membranes after incubation with endotoxin and epinephrine.
AFRI Scientic Report SR 75 - 37, Dez. 1975

18. DONSA, T.P.; WALTER, R.; SCHWARTZ, I.L.; SANDS, H. and HECHTER, O.:

Role of cyclic AMP in the action of neurhypophyseal hormones on kidney.
Advances in Cyclic Nucleotide Research, Vol. 1 (Ed. P. Greengard et. al.) Raven Press (New York) p. 121 - 135, 1972

19. FREIRE-MAIA, L.; LEMOS FERNANDES, A.D.; AZEVEDA, A.D. and OLIVEIRA, S.B.:

Cardiovascular and Respiratory Changes during acute pulmonary edema produced by nephrotoxic serum in the rat.
Agents and Actions, 3, 326 - 331 (1973)

2o. FRITH, D.A. and SNART, R.S.:

Inhibition of vasopressinstimulated water transport across the isolated toad bladder.
Comp. Biochem. Physiol. 45 A, 313 - 325 (1973)

21. GLENN, M.E. and ROHLOFF, N.:

Anti-Athritic and Anti-Inflammatory effects of certain prostaglandins.
Proc. Soc. Exp. Biol. NY. 139, 29o - 294 (1972)

22. GLENN, M.E.; ROHLOFF, N.; BOWMARZ, B. and LYSTER, S.:

Anti-inflammatory and pro-inflammatory effects of certain prostaglandins.
Arth. Rheum. 15, 11o (1972)

23. GREEN, D.E. and BAUM, H.:

Energy and the Mitochondrion.
Academic Press (New York and London) 197o

24. HELM, U.K.:

Unveröffentlichte Ergebnisse

25. HELM, U.K.:

Erfahrungen des Sanitätsdienstes der Bundeswehr mit inhalatorischen Zinknebelvergiftungen.
Vortrag anläßlich eines Symposiums am 28.9.68 in Brüssel.
Acta Belgica Militari 15, 169 - 18o (1969)

26. HELM, U.K. und RENOVANZ, H.D.:

Klinisch-pharmakologischer Beitrag zur Intensivtherapie der Zinknebelvergiftung mit Glukokortikosteroiden.
Therapiewoche 25, 5914 - 5917 (1975)

27. HELM, U.K.; RENOVANZ, H.D.; SCHMAHL, K. und M. von CLARMANN:

Die Zinknebelvergiftung und ihre Behandlung, III. Beschreibung einer Intensivtherapie unter besonderer Berücksichtigung der Erfahrungen mit extrem hohen inhalativen und parenteralen Glukokortikoid-Dosierungen.
Wehrmed. Monatsschrift 15, 236 - 244 (1971)

28. HELM, U.K.; VOSSEL, R. und STAFFELDT, R.:

Beitrag zum Entstehungsmechanismus toxischer Lungenödeme.
II. Der Einfluß der Prostaglandine.
In Vorbereitung

29. HENSCHLER, D.:

Persönliche Mitteilung (1975)

3o. HENSCHLER, D. und JACOB, K.O.:

Prednisolon zur Therapie von Reizgaslungenödemen.
Klin. Wochenschr. 36, 684 (1958)

31. HENSCHLER, D. und REICH, E.:

Zum Mechanismus der ödemhemmenden Wirkung von Prednisolon bei toxischen Lungenödemen.
Klin. Wochenschr. 37, 716 - 717 (1959)

32. HERXHEIMER, H. and ROETSCHLER, I.:

Effects of prostaglandine $E_1$ on lung function in bronchial asthma.
Europ. S. Clin. Pharmacol. 3, 123 - 125 (1971)

33. HÖCKER, H.; SCHÄFER, U. und MEINEN, K.:

Das experimentelle neurogene Lungenödem. I. Transmissionselektronenmikroskopische Untersuchungen.
Wehrmed. Monatsschrift 19, 84 - 88 (1975)

34. ISSEKUTZ, B. jr.; ISSEKUTZ, T.B. and BORKOW, I.:

Interralationship between glucose kinetics, plasma insulin (IRI) and cAMP in normal and methylprednisolone (MP) treated dogs.
Abstract 2nd Int. Conference on Cyclic AMP, 1974, p. 35, No. MP - 21

35. KLAINER, M.A.; ORANGE, R.P.; KOOPMAN, W.J.; AUSTEN, K.F. and LARAIA, P.J.:

Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate in human lung.
Biochem.biophys. Acta 252, 16o - 164 (1971)

36. KORBUT, R.; OCETHIEWICZ, A. and GRYGLEWSKI, R.:

Hydrocortisone, indomethacin and the release of prostaglandins during anaphylactic shock.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 294, (Suppl.) R 6 (1976)

37. KREUTZ, W.:

Strukturprinzipien in Bio-Membranen.
Angewandte Chemie 13, 597 - 648 (1972)

38. LEWIS, A.J.; WELLS, P.W. and EYRE, P.:

Cutaneous reaction to prostaglandin $E_1$, $E_2$ and $F_{2\alpha}$ in the Bovine.
J. Pharm. Pharmacol. 24, 326 - 328 (1972)

39. MASSION, W.H. und KUX, M.:

Beeinflussung schockbedingter Lungenveränderungen durch Inhibitoren.
Med. Welt 24, 1156 - 1157 (1973)

4o. MASSION, W.H. und KUX, M.:

Schutzwirkung verschiedener Hemmstoffe auf die Lungenschädigung nach einem Schock.
In: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie 6; Die Schocklunge. Ed.: G.L. Haberland und D.H. Lewis (F.K. Schattauer Verlag - Stuttgart, New York) S. 2o3 - 211, 1973

41. MEYRICK, B.; MILLER, J. and REID, L.:

Pulmonary oedema induced by ANTU or by high or low oxygen concentrations in rat - An electron microscopic study.
Br. J. exp. Path. 53, 347 - 358 (1972)

42. MORRIS, H.G.; DE ROCHE, G.B. and CARO, C.M.:

Response of leukocyte cyclic AMP to epinephrine stimulation in vivo and in vitro.
Abstracts 2nd Int. Conference on Cyclic AMP, 1974, p. 42, No. TuA - 28

43. ORLOFF, J. and HANDLER, J.S.:

The similarity of effects of vasopressin, adenosine-3',5'-phosphate (cyclic AMP) and theophylline on the toad bladder.
J. clin. Invest. 41, 7o2 - 7o9 (1962)

44. PENEFSKY, Z.J.:

Inotropic effects of synthetic glucocorticoids on normal mammalian and diseased human heart muscle.
Abstracts 2nd Int. Conference on Cyclic AMP, 1974, p. 7o No. ThP - 7

45. PENG, G.:

Studien zur Pharmakologie der Entzündung. II. Die Atmungs- und Entzündungshemmung am Kaninchen durch Urethan.
Arch. exp. Path. Pharmakol. 151, 27o - 278 (193o)

46. PETERS, H.D.; PESKAR, B.A.; KLAPPSTEIN, I. and SCHÜNHÖFER, P.S.:

Glucocorticoid-induced inhibition of Prostaglandin synthesis in fibroblasts: Effects on cyclic AMP Levels and cyclic AMP-dependent processes.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmakol. 294, (Suppl.) R 6 (1976)

47. PIPER, P.J.; VANE, J.R. and WYLLIE, J.R.:

Inactivation of Prostaglandins by the lungs.
Nature 225, 6oo - 6o4 (197o)

48. PRANCAN, A.V. and NAHANO, J.:

Effect of glucocorticoid on the prostaglandin dehydrogenase (PGDH) activity in the lung of endotoxamic rats.
Pharmacologist 16, 197 (1974)

49. PRASAD, B.N.:

Role of prednisone in acute pulmonary oedema.
Arch. int. Pharmacodyn. 114, 146 - 151 (1958)

5o. RAFLO, G.T.; WANGENSTEIN, S.L.; GLENN, T.M. and LEFER, A.M.:

Mechanism of the protective effects of prostaglandins $E_1$ and $F_{2\alpha}$ in canine endotoxin shock.
Europ. J. Pharmacol. 24, 86 - 95 (1973)

51. RENOVANZ, H.D.:

Inhalative Applikation von Dexamethason-21-isonicotinat bei toxischen Lungenschäden.
ASP 9, 84 - 85 (1974)

52. ROBINSON, G.A.; BUTCHER, R.W. and SUTHERLAND, E.W.:

Cyclic AMP. Academic Press (New York and London) 1971, p. 339

53. ROSENTHALE, M.E.; DERVINIS, A.; KASSARICH, J. and SINGER, S.:

Prostaglandins and Anti-Inflammatory drugs in the dog knee joint.
J. Pharm. Pharmacol. 24, 149 - 15o (1972)

54. SAID, S.I.; KITAMURA, S. and VREIM, C.:

Release of prostaglandins from the lung during mechanical ventilation at large tidal volumes.
Clin. Res. 2o, 87 (1972)

55. SAID, S.I. and YOSHIDA, T.:

Release of prostaglandins and other humoral mediators during hypoxic breathing and pulmonary edema.
Chest 66 (Suppl.), 12 S - 13 S (1974)

56. SCHAEFER, L.D.; KRAKOWSKI, A. and STAMBAUGH, R.:

Cyclic AMP and PDE in gingival biopsies.
Abstract 2nd Int. Conference on Cyclic AMP, 1974, p. 47

57. SCHÖNHÖFER, P.S.; PETERS, H.D. and DINNENDAHL, V.:

Influences of Glucocorticoids and other antiphlogistic substances on cyclic AMP regulated processes in fibroblasts.
Therapiewoche 25, 584o - 5841 (1975)

58. SHAW, J.O. and MOSER, K.M.:

The current status of prostaglandins and the lungs.
Chest 68, 75 - 8o (1975)

59. SMITH, A.P.:

Lungs.
In: The prostaglandins, Vol. I, (Ed. P.W. Ramwell) Plenum Press (New York - London) 1973, P. 2o3 - 218

6o. SPRIGGS, T.L.B. and STOCKHAM, M.A.:

Urethane anaesthesia and pituitary-adrenal function in the rat.
J. Pharm. Pharmacol. 16, 6o3 - 61o (1964)

61. STELZNER, M.; HELMSTEDT, CH.; JUNGHÄNEL, ST. und GÖRISCH, V.:

Untersuchungen zum Ammoniumchloridlungenödem der Ratte. I. Einfluß der Narkose auf das Ammoniumchloridlungenödem.
Acta biol. med. germ. 26, 811 - 818 (1971)

62. TEPLITZ, C.:

The ultrastructural basis for pulmonary pathophysiology following trauma.
J. Trauma 8, 7oo - 7o3 (1968)

63. THIESS, A.M. und GOLDMANN, P.J.:

Ist die Phosgenvergiftung noch ein arbeitsmedizinisches Problem?
Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz 18, 132 - 141 (1968)

64. URAKABE, S.; TAKAMITSU, Y.; SHIRAI, D.; YUASA, S.; UIMURA, G.; ORITA, Y. and ABE, H.:

Effect of different prostaglandins on the permeability of the toad urinary bladder.
Comp. Biochem. Physiol. 52C, 1 - 4 (1975)

65. WILLIAMS, T.J. and MORLEY, J.:

Prostaglandins as potentiators of increased vascular permeability in inflammation.
Nature 246, 215 - 217 (1973)

66. WILLOUGHBY, D.A.; GIROUD, J.P.; DI ROSA, M. and VELO, G.P.:

The Control of Inflammatory response with special reference to prostaglandins.
In: Prostaglandins and cyclic AMP, (Ed. R.H. Kahn and W.E.M. Lands) Academic Press (New York - London) 1973, p. 187 - 2o6

67. WIMMER, D.:

Wirkung von Dexamethason-Aerosol auf die Stickstoffdioxyd- und die Phosgenvergiftung.
Inaugural-Dissertation, Würzburg 1972

68. ZURIER, R.B. and WEISMANN, G.:

Effect of prostaglandin upon enzyme release from lysosomes and experimental arthritis.
Proceed. ALZA Conf. on Prostaglandins in Cellular Biology and the inflammatory process, (Ed. P.W. Ramwell and B.B. Pharris) Plenum Press (New York) 1972, p. 151 - 172

Herrn Prof. Dr. K. MÜRSDORF danke ich sehr herzlich, daß er das Referat und die kritische Beurteilung der Arbeit übernommen hat.

Herrn Dr. med. Ulrich K. HELM bin ich zu ganz besonderem Dank verpflichtet für die Überlassung des Themas sowie für seine wertvolle Hilfe bei der Planung und Durchführung der Versuche und beim Verfassen des schriftlichen Teiles.

Fräulein D. FUNCCIUS danke ich für die Einweisung in die Präparationstechnik der Kaninchen sowie für die mannigfaltige praktische Hilfe.

Lebenslauf

Am 29. November 1948 wurde ich als Sohn des Volksschullehrers Fredy Staffeldt und seiner Frau Else in Düsseldorf geboren.

Die Einschulung in die Städtische Volksschule Düsseldorf-Benrath erfolgte im Frühjahr 1955. Ab Ostern 1959 besuchte ich das Städtische Gymnasium Benrath.

Durch den Umzug meiner Eltern nach Unkel/Rh. wechselte ich 1966 auf das Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasium in Bonn über und bestand dort die Reifeprüfung am 8. Juni 1968.

Im Frühjahr 1969 begann ich mein Praktikum in der Lennê-Apotheke in Bonn und legte am 9. März 1971 die pharmazeutische Vorprüfung in Köln ab.

Nach einem zweisemestrigen Studium der Physik und Chemie erhielt ich im Wintersemester 1972/73 die Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Nach vier Semestern bestand ich hier am 7. Oktober 1974 die ärztliche Vorprüfung und nach weiteren 6 Semestern am 26. August 1977 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung. Vom 1. Oktober 1977 bis zum 31. September 1978 absolvierte ich meine praktische Ausbildung an der Universitätsklinik Bonn. Den dritten Teil der ärztlichen Prüfung bestand ich am 3o. Oktober 1978.

Am 27. November 1978 erhielt ich die Bestallung als Arzt.